

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 17

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Marie, André BOURDONCLE

Né le 7 Janvier 1925 à Moulins (Allier)

présentée et soutenue publiquement le

LES DONNÉES ACTUELLES
DU PROBLÈME DE LA RAGE

Président : Monsieur FASQUELLE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre, Marie, André BOURDONCLE

Né le 7 janvier 1925 à Moulins (Allier)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES DONNEES ACTUELLES
DU PROBLEME DE LA RAGE

-:-

Président : Monsieur FASQUELLE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR.....Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports}	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale.....	BERNARD J.
Carcinologie.....	N.
Chimie Médicale.....	JAYLE
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ
Cliniques Chirur. (Broussais.....	G.d'ALLAINES
(Salpêtrière.....	MOULONGUET
(Cochin.....	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	(MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie.....	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.....	MONOD
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie.....	(PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture.....	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	J. BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.		(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER(Cl) POILLEUX THOMERET VERNE(J M) MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAT WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Ana. Path.	(Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat.Chir.	
Bactério- logie	(CHRISTOL NEVOT		
Biol. méd.	BOURLIERE		
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J	Pat.expé riment.	
Dermato-syphil.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	(BULLIARD COUJARD N...		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal.infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE	Pat.méd.	
légale et)	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Obstétrique			
Ophtalmo- logie	(	Pédiatrie	
Orthopédie	(		
Oto-rhino- laryngo.)	(	Pharmacol.	
Parasito.	BRUMPT		
Parasito.col.	CHABAUD		
Pat. chir.	(ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Physiol.	
		Physique	
		médicale	
		Pneum.phthis.	

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir.	{ PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique mé.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique	{ ECALLE		{ MARCHAL
obstét.	{ MAYER		{ SOULIE
Clinique	{ OFFRET		
ophtal	{ RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
(Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Professeur de Bactériologie à la
Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

LES DONNEES ACTUELLES
DU PROBLEME DE LA RAGE

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

A peu de temps d'intervalle, REMLINGER faisait remarquer en 1950 que "la rage avait pratiquement disparu en France et que le traitement n'était guère appliqué qu'à des personnes mordues ou craignant d'avoir été contaminées par des animaux simplement suspects".

Tandis que G. RAMON, en 1954, soulignait "la recrudescence actuelle, dans de nombreux pays, de la rage chez les animaux et chez l'homme".

Ces deux vérités expliquent amplement que la question de la rage, de sa symptomatologie, de son diagnostic, de son traitement préventif, demeure à l'ordre du jour, et fasse, de temps à autre, l'objet de mises au point, de colloques, de publications, en particulier sous l'égide de l'Office Mondial de la Santé.

Certes, il existe bien des médecins qui, au cours de leur carrière, ne voient pas un seul cas de rage. Il n'en faut pas moins connaître tout ce qui se rapporte à cette affection, relativement délaissée de l'enseignement, et c'est pourquoi

nous avons décidé de consacrer notre thèse à une petite étude d'ensemble de la question de la rage, telle qu'elle se présente actuellement en France, et aussi dans les pays où elle paraît plus fréquente.

Les recherches concernant le virus vaccín pastorien antirabique, la préparation de vaccins nouveaux, le mécanisme de l'immunité antirabique, des améliorations du diagnostic de cette affection, continuent, en France comme ailleurs, et ne semblent nullement inutiles. Il existe encore dans notre pays six services antirabiques, auxquels font appel les services sanitaires de nombreux pays. Nous verrons que de plus en plus, on a tendance à substituer, au vaccín pastorien classique, le vaccín phéniqué de conservation supérieure à trois mois et de transport aisé.

Ce n'est d'ailleurs pas parce que la rage a pratiquement disparu de notre pays qu'il faut, comme certains le demandaient récemment, abandonner ou réduire la préparation des vaccins. En une époque où les échanges internationaux rapides mettent en commun et les ressources du globe, et aussi leurs épreuves, et malgré la vigilance des services de contrôle sanitaire, il est certain qu'il n'existe pas de barrières absolument étanches en ce qui concerne les virus. De plus, L'Institut Pasteur doit demeurer à la tête des recherches et des réalisations immunologiques et ne peut faillir à sa mission.

"La rage", lisons-nous dans les Dictionnaires classiques, "est une maladie virulente, commune à l'homme et à certains animaux (chien, loup, chat, etc...) se manifestant par des symptômes nerveux qui sont d'abord des signes d'excitation (hyperesthésie, spasmes, hydrophobie, fureur, convulsions), puis des signes de dépression (paralyse) et se terminant par la mort".

On se rappelle que c'est dans une note à l'Académie des Sciences en date du 26 octobre 1885 que Pasteur fit connaître l'essentiel de sa méthode de vaccination antirabique appliquée chez l'homme au traitement de la rage après morsure. D'après Pasteur lui-même, le mode d'action du virus-vaccin contre la rage n'est pas identique à celui des autres virus-vaccins dirigés contre le choléra des poules ou le charbon du mouton. Toujours selon Pasteur, dans le virus-vaccin contre la rage, il y a appauvrissement en quantité du virus rabique, et non appauvrissement en qualité : donc le virus n'est pas atténué dans sa virulence intrinsèque. "Dans sa prescience", écrivait récemment G. RAMON, "Pasteur se demandait s'il ne serait pas possible de déterminer l'état réfractaire à l'aide du virus rabique dépourvu de toute virulence".

On sait que les recherches ultérieures devaient s'orienter dans ce sens, par la réalisation de vaccins à base de virus inactivés par l'acide phénique, le formol, ces vaccins étant aujourd'hui utilisés chez l'homme comme chez l'animal.

Mais le mécanisme de l'immunité assurée

par ces vaccins conserve encore des obscurités, nous le verrons.

o°o

Nous nous proposons d'envisager ici successivement la pathogénie et l'épidémiologie de la rage, son mode de transmission, les caractères de son virus, les conditions dans lesquelles la maladie est contractée, après morsure par le chien, l'écureuil, la souris, le singe ;

- la symptomatologie clinique de l'affection ;

- les moyens de porter un diagnostic précoce ;

- enfin et surtout , le traitement, l'emploi des vaccins et du sérum, appliqué généralement préventivement, c'est-à-dire après une morsure suspecte. Nous verrons d'une part quelles sont actuellement les conceptions qui expliquent le mécanisme de l'immunité antirabique, et d'autre part les aspects pratiques de la vaccination au moyen de vaccins vivants (FLURY), tués (FERMI), "superintensive".(FERRAN), la récente formule de PECK. Nous précisons les indications et contre-indications de la vaccination antirabique, les accidents post-vaccinaux observés, les résultats obtenus, qui, en France, nous l'avons dit au début de cette introduction, ont abouti à la disparition pratiquement complète de la maladie.

- II -

PATHOGENIE

-:-

Deux aspects différents sont ici à considérer :

- d'une part, les animaux vecteurs dont la morsure va communiquer la maladie à l'homme ; il faut donc connaître l'aspect de la rage chez les animaux, et plus particulièrement chez le chien ;

- d'autre part, l'agent infectant, le virus rabique, dont il faut connaître la morphologie, les caractères, la solidité vis-à-vis des divers agents, temps, milieu, etc...

- enfin, le mode d'invasion en particulier des centres nerveux supérieurs, du virus dans l'organisme infecté.

Des recherches effectuées depuis bientôt un siècle, et avec une très particulière activité depuis ces dernières décades,

il ressort que le virus de la rage est pathogène pour les animaux à sang chaud sans exception aucune ; mais en ce qui concerne la maladie humaine, c'est le chien qui, de loin, est l'agent de transmission le plus important. C'est pourquoi nous verrons comment apparaît la maladie chez cet animal ; en cela nous empiéterons quelque peu sur la médecine vétérinaire, mais ce n'est pas la première fois que médecine vétérinaire et médecine humaine s'imbriquent, et cela réciproquement.

Sous l'égide de l'OMS, M. KAPLAN a récemment fait paraître une série de mises au point concernant la rage sous ses divers aspects surtout pratiques. Voici ce que cet auteur précise à propos de la rage du chien :

L'animal ayant contracté la maladie, généralement par morsure d'un autre chien, connaît tout d'abord une période d'incubation qui s'étend sur trois à huit semaines, selon la quantité de matériel infectant et la porte d'entrée de l'infection. Mais on a vu des cas extrêmes, dans lesquels l'incubation s'était prolongée pendant un an, ou s'était abrégée pendant huit jours seulement.

Cette phase d'incubation est bien entendu absolument silencieuse. Elle est suivie de la phase d'invasion du virus, dominée par une symptomatologie neurologique. Le chien change de comportement, devient agressif pour l'homme et les animaux qui l'entourent, au lieu de son habituelle attitude amicale ; le chien paraît inquiet, il cherche à happer les mouches. Il mordille, lèche le siège de sa morsure. On constate une certaine photophobie, de

l'inégalité pupillaire, de la mydriase, une diminution du réflexe cornéen ; de la dysphagie, de la sialorrhée. On a parlé de classique hydrophobie ; en réalité, à cette période, elle n'existe pas, si tant est qu'elle existera jamais. L'animal paraît craintif, se cache ; il présente un certain degré d'hyperesthésie, et l'on a signalé de l'excitation du sens génésique.

Ce tableau persiste pendant deux ou trois jours, à la suite desquels apparaît la forme furieuse ou la forme paralytique, muette, selon le mode évolutif.

La forme furieuse est dominée par des mouvements, des déplacements sans but de l'animal, qui marche aveuglément en ligne droite, en heurtant les objets et obstacles qui l'entourent, comme s'il ne les voyait pas. Il aboie sans cesse, comme s'il souffrait, il happe, il mord ; on constate de légers tremblements avec des contractions spasmodiques musculaires. Bientôt apparaît un état de paralysies véritables, frappant surtout le train postérieur et la nuque, la mâchoire, selon le siège de la morsure initiale.

La forme paralytique, muette, contraste avec la précédente : le chien est somnolent, tout en présentant des secousses musculaires, une paralysie précoce du maxillaire inférieur que l'on a confondue avec l'hydrophobie. LEPINE a récemment insisté sur l'absence d'hydrophobie, puisque jusqu'à la mort le chien continue à tenter de boire et de manger. La forme muette est brève, et ne s'étend que sur trois ou quatre jours au plus.

Cet exposé théorique avec séparation entre forme furieuse et forme paralytique ne correspond pas à la plupart des faits d'observation, où l'on constate surtout des formes mixtes, dominées soit par l'excitation, soit par la paralysie. En fait, quelle qu'ait été la symptomatologie prédominante, la phase terminale est toujours paralytique.

En ce qui concerne le mode de transmission de la rage à partir du chien atteint, la virulence de la salive le conditionne, en apparaissant bien avant les premiers signes cliniques, de deux à quinze jours avant eux. C'est dire que la transmission est favorisée par la méconnaissance de la maladie chez le chien, celle-ci ne se déclarant qu'après que la salive soit devenue dangereuse.

On a récemment constaté chez l'animal atteint de rage une glycosurie terminale qui peut aider au diagnostic.

Dans certains pays, on sait que les animaux sauvages peuvent constituer des réservoirs de virus et devenir dangereux pour l'homme et pour les animaux domestiques. C'est ainsi que la contamination a pu se faire par morsure de loup, dont on a signalé plusieurs centaines de cas en dix ans en Iran. Les travaux publiés dernièrement par l'OMS font état de 325 cas de morsures de loup enragé en Iran, avec dans 186 cas des plaies intéressant la face, le crâne et le cou. On sait que cette localisation des morsures, qui en outre étaient particulièrement profondes, rend l'accident particulièrement grave. En effet, dans cette statistique iranienne, le taux de mortalité a été de 40 pour 100 malgré un traitement précocement mis en oeuvre.

Tous les loups ne sont d'ailleurs pas atteints de rage, comme l'a montré une enquête de BALTAZARD, de l'Institut Pasteur de Téhéran.

Par contre, un seul loup atteint de rage a pu, dans un village situé entre Téhéran et Bagdad, contaminer en une seule nuit vingt neuf personnes.

D'autres animaux que le loup et le chien peuvent constituer des vecteurs dangereux. C'est ainsi qu'au Canada, il existe une enzootie rabique depuis une dizaine d'années, frappant le lapin, la souris, le renard, le lynx, l'ours le coyotte. On a bien précisé les conditions de la maladie chez ces animaux. L'incubation est brève, de l'ordre de quatre à six jours au plus. Il existe des modifications du comportement très nettes des animaux malades vis-à-vis de leurs congénères, mais aussi de leurs ennemis habituels. Atteints de rage, loups et renards envahissent les régions habitées, attaquent les chiens, l'homme.

Mais à côté de la classique transmission de la rage par le chien et les animaux carnivores, on a récemment pu établir que celle-ci était parfois assurée par les vampires hémato-phages, au cours des recherches effectuées en Amérique entre 1916 et 1936.

Au Brésil HAUPT et REHAAG ont pu établir le rôle de ces animaux dans la transmission de la rage aux chevaux et au bétail, atteints d'une "maladie mystérieuse" qui finalement se révéla pouvoir être identifiée à la rage.

L'Amérique du Sud fournit un important contingent de cas épidémiques de rage. Au Brésil, l'épizootie - aucun cas humain n'étant alors encore signalé - s'étendit, pour gagner l'Uruguay, le nord de l'Argentine, le Vénézuéla. L'année 1925 fut marquée par une épidémie de rage dans l'île de la Trinité. Quatre ans plus tard, l'homme était à son tour frappé par une épidémie de myélite ascendante d'abord diagnostiquée poliomyélite, et rattachée par la suite à sa véritable cause, sur la présence dans le cerveau des sujets ayant succombé, de corps de Negri. Ce fut enfin la découverte chez des vampires capturés, du virus rabique, et la notion de la morsure par ces animaux, des hommes atteints, un nouveau vecteur était donc découvert, le *Desmodus rotundus murinus*, ou vampire, petit animal de 7-8 cm de long, doté d'ailes de 25-40 cm d'envergure, vivant en colonies, dormant le jour, accrochés la tête en bas, se nourrissant la nuit par morsure du bétail, des animaux de basse-cour. La morsure, chez l'homme, siège toujours au pied, et s'effectue pendant le sommeil. Atteints de rage, les vampires hématophages (car il existe des variétés fructivores ou insectivores) deviennent agressifs, se mordent entre eux, propageant ainsi rapidement la maladie à leurs congénères, et aussi à la variété insectivore. Chez le vampire, l'incubation est de une à plusieurs semaines, voire plusieurs mois ; la période d'invasion est de quatre ou cinq jours, avec excitation, suivie de la phase paralytique qui aboutit à la mort. Il existe un certain nombre d'observations de cas humains après morsure par vampire - hématophage ou fructivore. On comprend que les pays d'Amérique du Sud aient mis

en oeuvre des moyens énergiques de lutte par la vaccination étendue des chevaux et du bétail. Mais alors que les animaux sont frappés dans ces régions, les cas humains sont exceptionnels, comme si le virus de la rage subissait des modifications en passant du vampire à l'homme.

Quelques cas ont été également signalés aux Etats-Unis, où des mesures appropriées ont été prises.

°°°

En ce qui concerne le virus rabique et sa fixation au sein des tissus nerveux, la souche de virus fixe de Pasteur originelle a été entretenue par passages sur cerveau de lapin. Le virus est inclus dans le tissu lipoprotidique du névraxe. Pour préparer une substance virulente, il faut donc mettre en oeuvre des manipulations telles qu'immersion dans l'éther sulfurique pour éliminer les lipides imperméables au courant électronique lorsqu'on étudie la morphologie électronique du virus. Il faut en outre attirer névraxiques le virus pur, ce qui est obtenu par le phénomène de diffusion (REMLINGER). On pense que le virus rabique fixe est bien le corpuscule isolé, ovoïde, sphérique, d'un diamètre d'environ 250 millimicrons. Ces caractéristiques correspondent bien à celles obtenues par les méthodes de l'ultrafiltration sur membranes d'Elford.

En ce qui concerne le mécanisme par lequel le virus rabique, éminemment neurotrophe, exerce son action pathogène, des recherches récentes ont précisé les

points suivants :

- la situation du virus dans les cellules nerveuses infectées et les cellules mésodermiques ;

- l'autostérilisation du système nerveux infecté ;

- le rôle des centres névrauxiques dans l'infection rabique ;

- le rôle du système neurovégétatif dans cette infection ;

- le rôle du système réticulo-endothélial enfin.

La méthode de la centrifugation fractionnée selon la technique de SCHNEIDER a permis à CILLI d'une part, à NICOLAU d'autre part, de constater que la fraction nucléaire des cellules contient autant de particules virulentes que la fraction cytoplasmique. Des corps de Négri ont été trouvés dans les noyaux des cellules gliales neurologiques de la corne d'Ammon dans des cas de rage humaine à incubation très prolongée ; dans le cytoplasme, les microsomes semblent être le point où l'on trouve le plus de virus, cependant en quantité comparable à celle trouvée dans les noyaux, et supérieure à celle trouvée dans les mitochondries. Ce sont des constatations analogues à celles faites pour les virus poliomyélitiques et herpétiques.

Il existe selon NICOLAU des virus à très faible virulence déterminant chez l'homme des phases d'incubation prolongées six mois et même deux et six ans, avec

lésions spécifiques des corps de Négri, non seulement dans le cytoplasme des cellules nerveuses, mais encore au sein d'éléments mésodermiques, cytoplasme des cellules gliales, des leucocytes, des cellules de l'endothélium vasculaire. Ainsi, le virus rabique, au moins dans les cas cliniques d'évolution très prolongée, paraît renoncer à un neurotropisme exclusif reconnu classiquement jusqu'ici et confirmé par les caractères de la symptomatologie rabique.

La rage animale et humaine non traitée reconnaît une évolution inéluctablement fatale ; cependant il semble exister des phénomènes de guérison spontanée, d'"autostérilisation du virus dans les centres nerveux sous l'action des défenses organiques". Pour que cette autostérilisation intervienne, il semble qu'une faible virulence des souches présentes soit nécessaire, le virus persistant uniquement dans le névraxe, épargnant le système nerveux périphérique et réalisant ainsi une rage fermée, sans septinévrite, et non transmissible par la salive. "Cette rage latente, rentrée, véritable portage de germe, signant un compromis au moins transitoire entre l'hôte et le virus" évolue cependant différemment : soit vers la mort, soit vers la guérison en assurant au sujet un état d'immunité spécifique.

Ces phénomènes ont pu être provoqués chez la souris sous l'action de vaccins, tués ou classiques type Fermi. CONSTANTINESCU est ainsi arrivé à la conclusion selon laquelle l'autostérilisation névraxique est conditionnée d'une part par l'efficacité du vaccin administré, d'autre part par la durée du conflit entre l'hôte et

le virus pendant la phase paralytique.

Ces expériences apportent une explication satisfaisante à la possibilité de voir l'homme vacciné succomber à la rage sans toutefois présenter le virus dans la salive : c'est ce que l'on a appelé la rage fermée ; lorsque l'incubation se prolonge des mois et des années, c'est que le virus faiblement virulent, endormi, plus biophytique que saprophyte, est toujours susceptible de se réveiller sous une influence quelconque. On entrevoit également un des modes d'action du vaccin, qui prolonge l'évolution de la maladie, permet l'autostérilisation névraxique ; celle-ci peut toujours se produire spontanément, mais la vaccination la favorise et doit donc toujours être pratiquée, quel que soit le moment, quelle que soit la gravité auxquels le malade est vu et traité.

Les centres supérieurs du névraxe interviennent dans l'infection rabique comme ils interviennent dans l'installation de l'immunité. Expérimentalement, NICOLAU a montré que l'infection rabique modifiait les réflexes en augmentant la période de latence à la réponse, en inhibant plus ou moins celle-ci ; l'état de sommeil provoqué par des moyens médicamenteux allonge la période d'incubation de la rage expérimentale, permet la survie de l'animal, mais aussi diminue l'immunité conférée par le vaccin. Il est important de noter qu'alors même que l'incubation est prolongée, des modifications précoces de la corticalité interviennent, avec modification profonde de la physiologie des centres supérieurs du névraxe pendant

toute l'évolution, latente puis apparente, de l'infection rabique. Sous l'action des vaccins formolés et de l'immunisation qu'ils confèrent, la maladie évolue sous une forme mineure, tolérable malgré les mêmes perturbations neurologiques que dans les formes évoluant spontanément.

Le système nerveux végétatif n'est pas épargné par le virus rabique, et des inclusions de Négri sont constatées dans les neurones ganglionnaires de la rétine et du glome carotidien (PORTOCALA), en nombre d'autant plus élevé que l'évolution est plus prolongée ; l'origine ectodermique des structures nerveuses favorise également ces inclusions virales. Les tissus végétatifs, ganglions solaires, plexiformes du pneumogastrique, de Gasser, intrapariétaux, cervicaux supérieurs, sont plus sensibles au virus que le système nerveux périphérique de relation. Ici encore, on peut admettre un état de portage de germe immunigène réalisant le tableau anatomoclinique de "rage fermée" avec atteinte des neurones végétatifs mais intégrité des neurones de relation. Les troubles psychiques et nerveux observés dans l'infection rabique doivent donc être rapportés à l'invasion du système neurovégétatif par le virus rabique, les troubles psychiques relevant plus particulièrement de lésions du glome carotidien, la cécité rabique reconnaissant une origine soit centrale, soit périphérique, le virus ayant envahi l'encéphale, et aussi les ganglions rétinien.

Quant au mode et aux voies de propagation du virus rabique, il reste à déterminer s'il s'agit de propagation nerveuse,

ou de propagation lymphatique. Les derniers travaux de KRAUSE aboutissent à la conclusion, basée sur des expériences ayant utilisé des dizaines de milliers d'animaux, que la propagation du virus rabique se fait exclusivement par voie lymphatique, à l'exclusion de tout emprunt des cylindro-axes en direction centripète. Si vraiment le système réticulo-endothélial périphérique, donc "extra-névragique" intervient au premier chef dans l'installation de l'immunité antirabique post-vaccinale, le test de HABEL qui introduit le virus par voie intracérébrale pour titrer l'efficacité des vaccins antirabiques, devient sans objet, puisqu'il néglige le système réticulo-endothélial. On voit combien toute modification dans les conceptions classiques risque d'avoir des conséquences importantes dans le domaine pratique. Pour KRAUSE, l'inoculation expérimentale pour titrage des vaccins doit se faire par voie intra-plantaire se rapprochant du mécanisme de l'infection spontanée et faisant largement intervenir le système réticulo-endothélial dans la diffusion du virus et dans l'immunité.

Ce mode d'introduction a permis à KRAUSE de retrouver le virus dans le tissu pulmonaire et cérébral trente minutes après l'inoculation ; en même temps les courbes de mortalité augmentent.

Ainsi, les données récentes s'orientent vers la suppression d'un neurotropisme exclusif du virus rabique, et vers une propagation lymphatique de celui-ci.

- III -

CLINIQUE

:-:-

Chez l'homme , on admet aujourd'hui que deux types de rage peuvent être observés :

- une rage dite normale, au cours de laquelle les signes classiques, neurologiques, s'installent, mais qui peuvent aussi s'accompagner de manifestations moins caractéristiques telles que l'hyperthermie, l'absence de glycosurie, la résistance à la morphine et la chlorpromazine ; en un à quatre jours après l'apparition des premiers signes, la mort "rapide et atroce" survient.

- une rage muette, dont la symptomatologie va demeurer très fruste, sans hydrophobie, sans paroxysmes furieux. Simple-
ment on constate chez le malade des modifications du comportement, pour lesquelles on porte parfois le diagnostic d'hystérie. Les symptômes les plus nets semblent alors être la sialorrhée, des signes de la série encéphalitique, et une crainte panique de la morsure du chien.

Ce tableau classique de la rage est celui qui, éventualité la plus fréquente, sur-

vient secondairement à une morsure de chien.

Les auteurs américains ont souligné qu'après morsure de vampire hématoophage, les symptômes diffèrent de ceux de la rage canine : cette fois, l'incubation est de l'ordre de trois ou quatre semaines. Elle est suivie d'une période prodromique marquée de fièvre, de chaleur locale au niveau de la morsure, de paralysie des deux membres inférieurs lorsque, comme c'est généralement le cas, la morsure intéresse une jambe ou un pied ; puis les phénomènes paralytiques s'étendent aux membres supérieurs, aux muscles de la déglutition, avec sialorrhée, troubles cardiorespiratoires d'origine bulbaire, enfin mort survenant en sept à huit jours en moyenne. On a également noté de la rétention d'urine et de la distension abdominale, mais ni excitation, ni spasmes, ni hydrophobie.

Les symptômes cliniques de la rage ont été rapportés aux symptômes électro-encéphalographiques et au mécanisme physiopathologique par lequel s'institue la maladie.

GASTAUT et MILETTO ont étudié du point de vue de la physiologie du rhinencéphale la symptomatologie rabique. L'excitation de cette région a entraîné de la sialorrhée, une pilo-érection, la mydriase, l'hyperthermie ; puis de l'hyperkinétisme, des réactions caractérielles de peur et de colère. Tous ces phénomènes appartiennent au tableau de la rage. L'étude électro-encéphalographique de la rage montre d'autre part une décentralisation, sans signe de souffrance telle

qu'on l'observe lors de l'excitation du rhinencéphale. Le mécanisme est donc différent.

Les formes caractéristiques peuvent être diagnostiquées cliniquement, mais tardivement ; et comme en outre les formes muettes, latentes, les incubations prolongées, sont les plus fréquentes, il était intéressant de rechercher des méthodes objectives de diagnostic précoce de l'infection rabique. Diagnostic histologique chez l'animal suspecté, diagnostic sérologique chez l'homme infecté, tels seront les deux aspects principaux du problème diagnostique de la rage que nous allons maintenant envisager.

- IV -

DIAGNOSTIC

—:—

Il est extrêmement important de pouvoir porter rapidement le diagnostic de rage ; c'est là un problème toujours aussi aigu, et qui n'a reçu que des solutions partielles.

Il faut donc accueillir dans ce domaine toutes les innovations : celle de CAJAL par exemple, qui vient de proposer une méthode ultra-rapide de diagnostic viroscopique. La technique demande vingt minutes; elle s'exerce sur des coupes de la corne d'Ammon effectuées au microtome à congélation après fixation dans le mélange Dubosq-Brazil-Bouin pendant dix minutes à 60°, ou dans du formol salin à la température de l'ébullition pendant cinq minutes. L'examen se fait, dans une méthode comme dans l'autre, au microscope à contrastephasique. On identifie les inclusions des corps de Négri qui apparaissent sous forme de structures ovoïdes ou sphéroïdes bien délimitées, gris verdâtre, et présentant parfois des ébauches de structures internes lorsque les inclusions sont

volumineuses. Si ces inclusions sont absentes, on s'adresse à l'inoculation à la souris.

À l'Institut Pasteur, on vient de mettre au point une méthode électrophorétique de diagnostic de la rage. En effet, la rage du chien donne des modifications très nettes sur les tracés électrophorétiques sériques. On compare par micro-électrophorèse sur papier les différentes fractions d'un sérum suspect à un sérum témoin provenant de la même espèce animale. Le chien, le chat, le cheval, la vache atteints de rage naturelle, on voit sur les tracés une nette augmentation des globulines alpha 2, une très légère augmentation des sérum-albumines, des surcharges variables des globulines gamma, comme on peut en voir dans des affections très diverses. Les sérums de lapin, de cobaye, de souris blanche, ne présentent des modifications de leur globuline alpha 2 que dans 40 pour 100 des cas et dans des proportions toujours moindres que chez le chien. Aucune modification électrophorétique appréciable n'est notée dans le sérum de mouton et de rat blanc atteints de rage spontanée ou expérimentale.

Chez l'homme atteint de rage, les tracés électrophorétiques sériques ont pu être étudiés dans quatre cas cliniques. Les globulines alpha 2 se sont trouvées élevées surtout chez un malade ; les globulines bêta 1 et alpha 1 ont été augmentées dans un autre cas, et chez tous les sujets rabiques on a pu établir une augmentation des globulines gamma et des sérum-albumines. On peut ainsi obtenir du vivant de l'animal ou du malade, des renseignements électrophorétiques plus précis que ceux fournis par l'histologie.

- V -

TRAITEMENT

— : —

LEPINE a bien schématisé la conduite à tenir devant un homme mordu par un animal suspect. Celui-ci ne doit en aucun cas être abattu.

Dans la première éventualité, l'animal, vivant, paraît en bonne santé. On le placera donc en quarantaine et il sera examiné et suivi par un médecin vétérinaire. Si l'animal est toujours bien portant au quinzième jour, aucun traitement ne sera entrepris chez l'homme. Si cependant la morsure siège à la face, le traitement antirabique doit être entrepris, mais interrompu au huitième jour si l'animal est toujours vivant.

Si l'animal a été abattu, s'il a disparu, le traitement sera entrepris systématiquement chez l'homme. Cependant, si l'on a pu examiner le cerveau de l'animal abattu et que celui-ci paraît normal, ou si la morsure est bénigne, et ne siège pas à la face, on peut attendre des résultats de l'inoculation à la souris d'une émulsion de cerveau de l'animal abattu. Si l'on trouve des lésions cérébrales, si l'animal

présente des symptômes rabiques, le traitement sera entrepris chez sa victime.

Tout dépend encore de la nature de la morsure : si celle-ci est superficielle, sans que les téguments soient ouverts, si les muqueuses n'ont été atteintes ni par la bave, ni par le léchage de l'animal, l'abstention s'impose ; s'il y a eu souillures des muqueuses du sujet par la bave, la salive de l'animal, celui-ci étant reconnu malade, le traitement sera entrepris.

La séroprévention est de plus en plus utilisée. Dès 1889, on l'avait tentée pour prévenir ou traiter la rage mais sans résultats appréciables. Il a fallu que récemment l'on dispose de nouvelles méthodes de préparation, permettant d'obtenir des sérums hyperimmuns concentrés, pour que la sérothérapie préventive et curative revienne à l'honneur. LEPINE a montré que l'administration de tels sérums en injection unique, à condition que la quantité d'anticorps soit suffisante, et que le virus soit détruit avant sa pénétration dans le tissu nerveux, pouvait protéger l'animal contre l'infection rabique expérimentale.

Actuellement, en clinique humaine, le sérum antirabique hyperimmun est utilisé comme appoint de la vaccination pour réaliser la méthode mixte de sérovaccination. Le mouton, et surtout le cheval (REMLINGER) sont les producteurs de sérums antirabiques hyperactifs, qui doivent même parfois être dilués pour atteindre à la concentration standard. La sérothérapie antirabique doit être instituée très précocement, dans les vingt quatre heures - au plus dans les soixante douze heures - qui suivent la morsure infectante.

La sérothérapie emprunte à la fois la voie générale et la voie locale, in situ.

La seconde condition de la sérothérapie est la présence de morsures graves par leur siège, face, crâne, mains et doigts, par l'animal responsable, animaux sauvages surtout le loup étant tout particulièrement dangereux, sa morsure n'étant suivie que d'une phase d'incubation très brève, de trente jours au plus. Lorsque la morsure est banale, REMLINGER préconise la seule vaccination .

Enfin, à la sérothérapie il faut adjoindre le vaccin afin de prolonger l'immunité passive acquise avec le sérum, d'une immunité active post-vaccinale, prolongée. LEPINE pense que la sérothérapie pourra peut-être réduire le nombre des injections de vaccin nécessaires, six ou sept par exemple, ce qui diminuerait les risques d'accidents post-vaccinaux encore observés de temps à autre sous forme de paralysies.

La statistique de TUNCMAN illustre le bénéfice à tirer de cette sérothérapie initiale, puisque les cas sévères ainsi traités n'ont donné qu'une mortalité de 0,05 pour 100.

La vaccination conserve donc ses droits et ses indications.

Comme dans d'autres indications, on dispose ici de vaccins dits vivants, tués et inactivés, termes plus ou moins heureusement choisis. BALTAZARD, REMLINGER ont critiqué ces expressions, en particulier en soulignant que les vaccins périphériques ne sont pas nécessairement des vaccins

tués, le virus rabique y persistant vivant.

La vaccination permet de créer une immunité active pendant l'incubation, heureusement prolongée de la rage qui, livrée à elle-même, aboutirait à une encéphalomyélite mortelle. A l'injection quotidienne de moelles desséchées d'atténuation décroissante, efficace mais peu pratique, primitivement utilisée par PASTEUR, on utilise aujourd'hui des vaccins dans lesquels le virus est atténué ou inactivé par des moyens chimiques ou physiques.

Le vaccin phéniqué de type FERMI et SEMPLÉ est le plus généralement employé. C'est une suspension de cerveau de mouton inoculé de virus fixé; elle est phéniquée à 1 pour 100 et conservée à 37° pendant vingt quatre heures. La conservation de ce vaccin phéniqué est limitée, puisque l'activité est faible au bout de deux ou trois ans. Autre critique, ce type de vaccins offre des activités variables d'un Institut à l'autre, et doit par conséquent être soumis à un contrôle d'efficacité. Les injections répétées ont pu entraîner des incidents, parfois même des accidents graves par sensibilisation allergique due aux protéines nerveuses que le vaccin contient, peut-être aussi par suite, selon PARKAS, de l'évolution d'une rage abortive, ainsi permise.

BALTAZARD a surtout insisté sur le fait que le phénomène d'inactivation se poursuit dans les vaccins phéniqués même conservés au froid, le virus poursuivant, au ralenti il est vrai, son évolution normale, spontanée. Le vaccin ne doit jamais sortir de la glacière, il doit être transporté en flacons réfrigérés, et ne pas être conser-

vé au-delà de trois mois. Les inégalités d'action du vaccin doivent être attribuées à ce manque de stabilité.

Le vaccin type Flury, vivant, travaillé, par HARALD JOHNSON, conserve ses propriétés immunogènes sans conserver de pouvoir pathogène. Ce vaccin "avianisé vivant" comme celui qui dérive de la souche Kelev, s'est montré capable de conférer chez le chien une immunité plus élevée et plus durable que celle du vaccin phéniqué. A vrai dire, pour le chien, il n'y a pas d'avantage, puisque l'immunité est solide avec les deux vaccins pendant un an ; ce n'est qu'au-delà de cette date que la différence apparaît. Par contre, chez l'homme, LEPINE considère que seul le vaccin Flury doit être utilisé comme rappel de vaccination chez des sujets ayant antérieurement reçu le vaccin de Fermi et par là sensibilisés aux protéines nerveuses présentes dans ce dernier vaccin. L'injection unique de vaccin Flury assure en 48 heures une immunité spécifique élevée sans entraîner d'accidents allergiques qui ne manqueraient pas de se produire par la répétition d'un vaccin riche en protéines.

L'innocuité du vaccin Flury, préparé à partir d'une souche de virus très particulier, est discutée ; REMLINGER redoute la récupération par ce virus atténué, de qualités pathogènes pour le sujet vacciné. La validité du vaccin Flury est encore plus faible que celle du vaccin Fermi ou de tout autre vaccin antirabique phéniqué.

FERRAN propose une méthode de traitement antirabique de l'homme par un autre moyen :

l'inoculation par voie sous-cutanée en vingt quatre heures de six doses contenant au total 2 g,4 de virus virulent émulsionné dans une solution de sublimé, à 1 pour 500, Cette méthode appliquée à 6.200 interventions, a donné trois morts seulement, et aucun accident paralytique. Ces premiers résultats expérimentaux sont évidemment séduisants, mais ils demandent confirmation en clinique humaine.

°°°

Si de grandes acquisitions ont été faites, tout n'est donc pas encore pleinement satisfaisant en matière de traitement antirabique, ou plus exactement de prévention antirabique. Nous allons d'ailleurs voir que des incidents post-vaccinaux sont possibles. Des réactions minimales, érythème local vers la sixième-dixième injection, en particulier chez les obèses et les hépatiques, s'observent dans 5 pour 100 des cas environ.

Plus graves sont les manifestations paralytiques type flasque, ou ascendant de Landry, régressant généralement sans séquelles en quelques jours, évoluant très exceptionnellement vers la mort, ou vers des paralysies résiduelles définitives. Ces accidents sont heureusement très rares, leur fréquence est estimée à 1 pour 10.000 environ.

Quant à leur mécanisme, il a donné lieu à maintes interprétations. Les accidents post-vaccinaux diffèrent profondément des manifestations rabiques, REM LINGER (1919) a incriminé dans leur genèse non pas le virus, mais la substance nerveuse qui représente le vaccin. Un extrait de cerveau

peut se comporter comme un antigène, et susciter l'apparition d'anticorps spécifiques. On a pu ainsi provoquer expérimentalement des lésions de démyélinisation, des réactions méningées. La paralysie vaccinale comporte des signes de névrite, d'encéphalite, de myélite avec un temps d'incubation comparable à celui de l'encéphalite expérimentale. On pourrait donc considérer les accidents post-vaccinaux comme étant de nature allergique. Leur caractère exceptionnel n'en fait d'ailleurs pas un obstacle à l'emploi généralisé des méthodes séro-vaccinales.

Quant au mécanisme même de l'installation de l'immunité vaccinale, il reste encore obscur à maints égards. Pour G. RAMON, l'immunité n'est pas locale, cellulaire, ni même tissulaire, mais humorale, générale, sous l'effet des anticorps ou antiviruses dont le vaccin provoque l'apparition chez le sujet vacciné, et qui neutralisent le virus comme l'antitoxine tétanique neutralise la toxine tétanique. L'orientation des recherches immunologiques doit donc se faire en particulier en ce qui concerne la vaccination préventive du chien et des autres animaux contre la rage, vers l'obtention de vaccins inactivés, de parfaite innocuité, mais possédant néanmoins un pouvoir immunogène élevé, afin que s'élaborent dans l'organisme des vaccinés, de grandes quantités d'anticorps, d'antivirus ; ainsi s'établit une immunité solide et durable. Celle-ci peut d'ailleurs être renforcée par l'adjonction au vaccin de substances adjuvantes et stimulantes.

Pour terminer, nous ne pouvons mieux faire que de citer le vœu émis à l'unanimité des Congressistes à la fin du Colloque

sur la Rage tenu à Lyon en mai 1956, et dont voici le texte intégral qui résume bien les notions acquises et les espoirs permis :

Les vaccins phéniqués ou formolés ont prouvé leur efficacité jusqu'à maintenant en ce qui concerne la vaccination des animaux domestiques, en particulier du chien et du chat . Néanmoins les recherches sur les vaccins antirabiques préparés à partir de virus modifiés tels que les virus de Flury et Koley doivent être poursuivies.

Il serait particulièrement intéressant d'établir si une seule injection vaccinale est capable de procurer une immunité de plusieurs années - trois années par exemple - alors que l'injection des vaccins phéniqués ou formolés est à répéter chaque année .

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- La voie ouverte par le vaccin pasteurien antirabique a permis la mise au point de préparations vaccinales d'activité relativement stable, de bonne innocuité, et assurant une immunité active se prolongeant un an. Mais les immunologistes sont les premiers à reconnaître que les recherches doivent se poursuivre dans différentes directions.

II.- On a pu se demander si devant la disparition pratiquement complète de la rage en France, il était nécessaire de continuer la préparation de vaccins et sérums antirabiques dans six centres différents. Il ne faut pas oublier d'une part que la disparition de la maladie tient précisément au fait que notre équipement vaccinal permet un traitement préventif de tout cas suspect, et d'autre part que la France reste la grande inspiratrice des recherches dans le domaine de l'immunologie.

III.- Aussi efficace, durable et satisfaisante que soit l'action des vaccins phéniqués et formolés actuels, des améliorations sont souhaitables,

dans le domaine des virus modifiés, dans l'obtention d'une immunité prolongée pendant plusieurs années à la suite d'une seule injection, qui actuellement doit être répétée annuellement.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : FASQUELLE

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VII -

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

- A. CHABAUD, Ch. SERIE, L. ANDRAL
Electrophorèse et diagnostic de la
rage
Ann. Institut Pasteur LXXXVIII p. 420-
434 avril 1955
- H. GASTAUT, G. MILETTO
Interprétation physiopathologique
des symptômes cliniques et électro-
encéphalographiques de la rage fu-
rieuse
Soc. Franç. Neurol. 6 janv. 1955
- M. KAPLAN
Méthodes de lutte contre la rage,
in Zoonoses, Monographies de l'O.M.S.
Paris Masson éd.
La rage
Bull. O.M.S. n° 5 X
n° 5 XIII
Chronique de l'O.M.S. Masson éd.
Paris.
- P. LEPINE
La rage
in Zoonoses, Monographie de l'O.M.S.
Masson éd. Paris
Le Diagnostic de la Rage, ibid.

W. PIRINGER, J. SARMIENTO

La tuberculose est-elle une contre-indication à la vaccination contre la rage ?

Arch. Hyg. Bakteriolog. VIII p. 191-198 décembre 1954.

A. PLICHET

Nouvelles recherches sur la rage
Presse Médicale LXIV p. 360-362 25
février 1956

G. RAMON

Sur le mode d'action du virus vaccin
pastorien contre la rage et sur le
mécanisme de l'immunité antirabique
C.R. Acad. des Sciences 22 novembre
1954

P. REMLINGER

La disparition de la rage en France
et ses conséquences
Bulletin de l'Académie Nat. de Médecine
7 novembre 1950

...

Colloque sur la rage
Lyon 26 mai 1956

Pierre LEPINE et Robert FASQUELLE

Rage

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 1955
Maladies infectieuses.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Pathogénie	17
III.- Clinique	29
IV.- Diagnostic	32
V.- Traitement	34
VI.- Conclusions	42
VII.- Notes Bibliographiques	44

- 2 -

SERMENT

- :-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

- :-

